

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/475 // (A61K 31/475, 31:195)		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/01132 (43) Date de publication internationale: 14 janvier 1999 (14.01.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01438 (22) Date de dépôt international: 6 juillet 1998 (06.07.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/08504 4 juillet 1997 (04.07.97) FR (71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): REAL 2000 LIMITED [IE/IE]; 6 Sullivan's Quay, Cork (IE). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (<i>US seulement</i>): GORNY, Philippe [FR/FR]; 131, avenue Malakoff, F-75116 Paris (FR). (74) Mandataire: TONNELLIER, Jean-Claude; Nony & Associés, 29, rue Cambacérès, F-75008 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publié <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i>	
 (54) Title: MEDICINE CONTAINING YOHIMBINE AND ARGININE FOR TREATING ERECTILE DYSFUNCTION (54) Titre: MEDICAMENT, CONTENANT DE LA YOHIMBINE ET DE L'ARGININE, DESTINE A TRAITER LES DYSFONCTIONS ERECTILES (57) Abstract The invention concerns the use in combination of yohimbine and arginine as active ingredients for preparing a medicine for treating erectile dysfunction. The combination has a marked synergistic effect. (57) Abrégé Utilisation, en association, de yohimbine et d'arginine comme ingrédients actifs dans la préparation d'un médicament destiné à traiter les dysfonctions érectiles. L'association résulte en un effet de synergie marqué.			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

- 1 -

MEDICAMENT, CONTENANT DE LA YOHIMBINE ET DE L'ARGININE, DESTINE A TRAITER LES DYSFONCTIONS ERECTILES

L'invention concerne l'utilisation, en association, de yohimbine et d'arginine dans la préparation d'un médicament destiné à traiter les dysfonctions érectiles.

On sait que le processus de l'érection est schématiquement celui indiqué ci-après. Le tissu érectile de la verge, appelé corps caverneux, est un tissu spongieux capable de se remplir de sang. Au repos, les artères de la verge sont sous la dépendance du tonus adrénnergique qui les maintient spasmées, de sorte qu'aucun flux sanguin ne vient remplir le corps caverneux. En cas de stimulation appropriée, les nerfs érecteurs inhibent le tonus adrénnergique, les artères de la verge se dilatent, et le corps caverneux se remplit de sang, grossit, et l'augmentation de la pression interne fait qu'il devient rigide. En grossissant, il écrase les veines de la verge, empêchant l'évacuation du sang qu'il contient, ce qui assure le maintien de la rigidité. Après l'éjaculation, l'adrénaline est à nouveau libérée localement, l'apport en sang artériel se réduit aussitôt, la pression dans le corps caverneux diminue et le sang accumulé dans celui-ci peut s'évacuer par les veines qui ne sont plus comprimées, ce qui entraîne la perte de la rigidité, avec retour à l'état de repos.

Il est connu qu'une proportion assez importante d'hommes souffre de dysfonctions érectiles permanentes ou temporaires. Ces troubles peuvent être d'origine organique, auquel cas ils nécessitent des traitements spécifiques adaptés à chaque cause. Mais on observe une majorité de dysfonctions érectiles non organiques, souvent d'origine psychogène. Pour ces derniers cas, divers traitements sont disponibles. L'injection intra-caverneuse de substances vaso-actives est susceptible de fournir de bons résultats, mais est difficilement acceptée par une proportion importante de patients. Les traitements par voie orale sont généralement mieux acceptés. On a proposé à cet effet divers produits, souvent d'origine végétale : ginseng, gingembre, yohimbine, noix de kola, spiruline, ylang-ylang, berce, cannelle, etc.

La yohimbine est une substance extraite de l'écorce de la plante *Corynanthe yohimbe*. Elle a des propriétés d'antagoniste des récepteurs alpha-2-adrénergiques présynaptiques. Autrement dit, elle inhibe les effets de l'adrénaline et favorise ainsi l'irrigation du corps caverneux par le sang artériel. Elle a été proposée dans le traitement des impuissances d'origine psychogène. Certaines études publiées à ce sujet font état d'améliorations dans environ 35 à 45 % des cas avec la yohimbine, mais ces résultats sont controversés. En outre, divers effets secondaires tels que vertiges, anxiété, nervosité, céphalées, insomnies et augmentation de la tension artérielle ont été observés, quoique pour des doses relativement élevées ; voir par exemple *The Medical Letter*, Edition française, vol.17, n° 2, 5-6 (ML USA n° 938), 1995.

On a également proposé l'administration de L-arginine. L'administration d'arginine se traduirait par un effet sur la relaxation musculaire des artères et du corps caverneux, cette relaxation étant nécessaire à l'obtention de l'érection. L'administration de 2800 mg par jour de L-arginine aurait un effet favorable sur les dysfonctions érectiles dans 40 % des cas environ ; voir A.W. ZORGNIOTTI et E.F. LIZZA, *Int. J. Impotence Res.*, 6, 33-36 (1994).

On a maintenant découvert que, dans ce domaine, l'association de la yohimbine et de l'arginine présente des propriétés intéressantes. Des essais ont en effet montré que l'association d'arginine et de yohimbine permet d'obtenir des résultats favorables dans le traitement des dysfonctions érectiles, principalement non organiques, en utilisant des doses de yohimbine plus faibles que celles utilisées antérieurement, grâce à un effet de synergie.

Avec l'association de yohimbine et d'arginine, il est également possible de réduire les doses d'arginine utilisées.

Dans nombre de cas, cette association semble agir assez rapidement et peut donc être utilisée dans le traitement des dysfonctions érectiles temporaires.

L'invention a donc pour objet l'utilisation en association de yohimbine et d'arginine comme ingrédients actifs dans la préparation d'un médicament destiné à traiter les dysfonctions érectiles non organiques.

5 La yohimbine et l'arginine peuvent être utilisées sous forme de base libre ou sous forme de sel acceptable en pharmacie.

Les ingrédients actifs, dans le médicament de l'invention, peuvent être présentés de façon séparée, chacun sous une forme pharmaceutique appropriée, et réunis dans un même emballage.

10 Mais pour faciliter l'administration simultanée des ingrédients actifs, on préfère généralement préparer le médicament de l'invention sous une forme pharmaceutique contenant à la fois la yohimbine et l'arginine.

15 Le médicament de l'invention peut être préparé sous une forme pharmaceutique permettant l'administration d'une dose suffisante de yohimbine, notamment une dose de 2 à 8 mg, et en particulier de 2 à 6 mg par jour, en une ou deux prises. Cette dose est calculée en poids de yohimbine sous forme de base libre.

20 Le médicament de l'invention est préparé sous une forme pharmaceutique permettant l'administration d'une dose suffisante d'arginine qui est par exemple une dose de 1 à 4 g par jour, et en particulier de 1 à 2 g par jour, en une ou deux prises, ladite dose étant calculée en poids d'arginine sous forme de base libre.

25 Le médicament de l'invention peut être administré par voie orale, sublinguale, nasale, rectale ou cutanée.

A cet effet, il peut être présenté sous toute forme permettant l'administration par voie orale (en particulier sous la forme de gélules, de solutions buvables, de granulés, de tablettes ou de comprimés), par voie nasale (solutions à administrer sous 30 forme de gouttes ou de pulvérisations), par voie rectale (suppositoires) ou par voie cutanée (onguents ou patches).

Ces formes pharmaceutiques sont préparées de façon usuelle et peuvent contenir des excipients et véhicules classiques appropriés.

La yohimbine peut être utilisée sous forme de base libre ou sous forme d'un sel tel que le chlorhydrate.

L'arginine peut être utilisée sous la forme de base libre ou d'un sel acceptable en pharmacie, tel que le chlorhydrate, le 5 glutamate, l'aspartate ou le citrate.

La durée du traitement peut varier par exemple de 2 à 4 semaines ou davantage. On peut également envisager une utilisation épisodique.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

10

EXEMPLE 1

On a préparé une gélule constituée par une capsule de gélatine contenant :

- 15 - Arginine : 0,5 g
 - Yohimbine : 1 mg

EXEMPLE 2

On a procédé à des essais randomisés en double aveugle portant sur 42 hommes adultes mariés, âgés de 28 à 64 ans, 20 souffrant de dysfonctions érectiles sans cause organique décelable.

Le traitement consistait à administrer soit (21 cas) 4 gélules telles que décrites à l'exemple 1 ci-dessus (2 le matin et 2 le soir), soit (21 cas), de façon analogue, un placebo (4 gélules d'aspect identique mais contenant uniquement 0,5 g de lactose).

25 Les personnes sur lesquelles était effectué le test, de même que les personnes fournissant les composés étudiés, ignoraient si elles recevaient ou fournissaient l'association yohimbine + arginine ou le placebo.

Après 2 semaines, on a interrogé les personnes soumises au 30 test en leur demandant si elles ont constaté une amélioration de la fonction érectile.

L'étude des résultats a permis de tirer les conclusions suivantes :

- chez les sujets atteints de dysfonctions érectiles passagères (22 cas), 12 avaient reçu le placebo. On a noté 7 cas 5 d'amélioration avec l'association étudiée et 4 cas d'amélioration avec le placebo ;

- chez les sujets atteints de dysfonctions érectiles chroniques (20 cas), 9 avaient reçu le placebo. On a noté 4 cas d'amélioration avec l'association testée et 1 cas d'amélioration 10 avec le placebo.

REVENDICATIONS

1. Utilisation, en association, de yohimbine et d'arginine comme ingrédients actifs dans la préparation d'un
5 médicament destiné à traiter les dysfonctions érectiles.

2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle la yohimbine et/ou l'arginine sont utilisées sous forme de base libre ou sous forme de sel.

10 3. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle on prépare le médicament sous une forme pharmaceutique permettant l'administration simultanée des ingrédients actifs.

15 4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'on prépare ledit médicament sous une forme pharmaceutique permettant l'administration d'une dose de 2 à 8 mg de yohimbine, en une ou deux prises, ladite dose étant calculée en poids de yohimbine sous forme de base libre.

20 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'on prépare ledit médicament sous une forme pharmaceutique permettant l'administration d'une dose de 1 à 4 g, et en particulier de 1 à 2 g d'arginine, en une ou deux prises, ladite dose étant calculée en poids d'arginine sous forme de base libre.

25 6. Médicament destiné à traiter les dysfonctions érectiles, caractérisé par le fait qu'il contient comme ingrédients actifs de l'arginine, sous forme libre ou salifiée, et de la yohimbine, sous forme libre ou salifiée.

30 7. Médicament selon la revendication précédente, caractérisé par le fait qu'il contient lesdits ingrédients actifs de façon séparée, dans un même emballage.

8. Médicament selon la revendication 6, caractérisé par le fait qu'il se présente sous une forme pharmaceutique unique contenant les deux ingrédients actifs.

9. Médicament selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, caractérisé par le fait qu'il est présenté sous une forme pharmaceutique permettant l'administration d'une dose de 2 à 8 mg, et en particulier de 2 à 6 mg de yohimbine, en une ou deux prises, 5 ladite dose étant calculée en poids de yohimbine sous forme de base libre.

10. Médicament selon l'une quelconque des revendications 6 à 9, caractérisé par le fait qu'il est présenté sous une forme pharmaceutique permettant l'administration d'une dose de 1 à 4 g, 10 et en particulier de 1 à 2 g d'arginine, en une ou deux prises, ladite dose étant calculée en poids d'arginine sous forme de base libre.

11. Médicament selon l'une quelconque des revendications 6 à 10, caractérisé par le fait qu'il se présente sous la forme de 15 gélules, de solutions buvables, de granulés, de tablettes, de comprimés, d'onguents, de patches, de suppositoires ou de solutions nasales à administrer sous forme de gouttes ou pulvérisations.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/01438

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/475 // (A61K31/475, 31:195)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE EMBASE ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL DELLA MORTE E. ET AL: "Impotence: Non-hormonal pharmacotherapy. Old and new drugs" XP002055796 see abstract & ARCHIVIO ITALIANO DI UROLOGIA E ANDROLOGIA, 1995, 67/5 (321-327), ITALY</p> <p>---</p>	1-11
A	<p>WO 95 05172 A (ZONAGEN INC) 23 February 1995 see claims</p> <p>-----</p>	1-11

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 1998

Date of mailing of the international search report

03/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 98/01438

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9505172	A 23-02-1995	AU	696815 B	17-09-1998
		AU	7523894 A	14-03-1995
		BR	9407250 A	24-09-1996
		CA	2169071 A	23-02-1995
		CN	1128950 A	14-08-1996
		EP	0714300 A	05-06-1996
		JP	9501677 T	18-02-1997
		NO	960549 A	12-04-1996
		NZ	271567 A	19-12-1997
		US	5565466 A	15-10-1996
		ZA	9406123 A	20-03-1995

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 98/01438

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/475 // (A61K31/475, 31:195)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	DATABASE EMBASE ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL DELLA MORTE E. ET AL: "Impotence: Non-hormonal pharmacotherapy. Old and new drugs" XP002055796 voir abrégé & ARCHIVIO ITALIANO DI UROLOGIA E ANDROLOGIA, 1995, 67/5 (321-327), ITALY ---	1-11
A	WO 95 05172 A (ZONAGEN INC) 23 février 1995 voir revendications -----	1-11

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date dédopôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date dépublication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 octobre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/11/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherte, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 98/01438

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9505172	A 23-02-1995	AU 696815 B AU 7523894 A BR 9407250 A CA 2169071 A CN 1128950 A EP 0714300 A JP 9501677 T NO 960549 A NZ 271567 A US 5565466 A ZA 9406123 A	17-09-1998 14-03-1995 24-09-1996 23-02-1995 14-08-1996 05-06-1996 18-02-1997 12-04-1996 19-12-1997 15-10-1996 20-03-1995